B109

CENTENAIRE D'UNE DÉCOUVERTE DE CLAUDE BERNARD

DIABÈTE SUCRÉ PAR PIQURE NERVEUSE

Il y a exactement un siècle, Magendie venait annoncer à l'Académie des Sciences (1) « une découverte physiologique très importante et fort inattendue » que venait de faire Claude Bernard.

« Il résulte — communiquait Magendie en 1849 — des expériences de ce jeune savant, qu'on modifie la constitution des urines, et qu'on y fait apparaître le sucre, en blessant, avec un instrument piquant, une certaine partie du plancher du quatrième ventricule.

« On pratique cette piqûre en pénétrant par l'orifice inférieur du ventricule ; et bientôt après, l'urine de l'animal (lapin) — qui avant cette opération était trouble, alcaline et dépourvue de matière sucrée — abondante, claire, acide et tenant en dissolution une très grande quantité de sucre, devient analogue à ce qu'on a connu dans le diabète. Il ne faut pas, en général, plus d'une heure et demie à deux heures pour opérer ce changement complet dans les caractères de l'urine. Le sang contient également beaucoup de sucre.

« Les expériences ont été répétées, jusqu'à présent, sur seize lapins, et M. Bernard, en les variant, a reconnu que le point du quatrième ventricule, qu'il fallait blesser pour opérer ce singulier phénomène de l'apparition du sucre dans le sang et l'urine était très limité et correspondait à un espace situé un peu au-dessus de l'origine des nerfs de la huitième paire (2).

---

(1) *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1849, t. 28, n° 13, p. 393.
(2) Les nerfs dits pneumogastriques.

Revue des deux mondes (Paris)
1949, 10. 23

« Ces résultats, surprenants par leur nouveauté... sont seulement de nature à démontrer l'influence singulière du système nerveux sur les fonctions de nutrition, et ils sont dignes, sous ce rapport, d'attirer toute l'attention des chimistes. »

Comment, en 1949, ne pas s'arrêter devant cette lecture des comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences qui se tenaient il y a cent ans ?

En vérité, déjà en 1848, Claude Bernard avait écrit dans les *Archives générales de Médecine* (1), une phrase annonciatrice : « La formation du sucre dans le foie qui est évidemment un fait chimique se trouve directement liée à l'influence du système nerveux. » Ultérieurement, ce génial chercheur devait consacrer de très nombreuses publications à la piqûre diabétique, au « diabète artificiel », à ce point que, si on consulte la table des matières contenues dans son œuvre, on compte trente-deux renvois pour ce diabète artificiel, deux pour la piqûre de la moelle, douze pour celle du plancher du quatrième ventricule, et douze pour l'étude expérimentale de ce quatrième ventricule.

***

Nous ne voulons pas ici discuter dans ses détails le *mode d'action* de la piqûre diabétogène. Tout le monde reconnaît, au niveau du quatrième ventricule, l'existence d'un centre régulateur du métabolisme du glucose, souvent appelé centre de Claude Bernard, dont la piqûre se répercute sur la fonction glycogénique du foie, et déclenche, au niveau de cet organe, une mutation du glycogène en glucose. Les voies nerveuses sont connues, qui vont du bulbe au foie et on trouve sur leur topographie, dans la thèse classique de Laffont, des documents solides qui sont reproduits dans divers traités de physiologie (2). Plus délicate, plus instructive aussi est l'interprétation du mécanisme d'action de cette piqûre pratiquée par Bernard.

Ce savant pensa d'abord à une modification circulatoire du foie, à une dilatation des vaisseaux favorisant la mobilisation du glycogène. « Les effets produits par les lésions du quatrième ventricule sont expliqués par la circulation abdominale ». Analysant

---

(1) Tome 18, 4e série, page 315.

(2) *Traité de physiologie normale et pathologique*, de H. Roger et L. Binet, T. III, p. 216, 2e éd. Masson éd.

le mécanisme du diabète sucré, du diabète artificiel, Claude Bernard a écrit ces lignes que nous voulons reproduire : « La physiologie amène à considérer ce mécanisme comme entièrement nerveux.. c'est une sécrétion interne sur laquelle le système nerveux exerce son action *mécanique* comme il s'exercerait sur une sécrétion externe... C'est le sympathique qui agit en *dilatant* les vaisseaux et en mettant le ferment en contact avec le... glycogène... » et Claude Bernard va jusqu'à envisager le traitement du diabète par « des substances qui agiraient en augmentant la tonicité vasculaire. »

Pour expliquer l'expérience qui nous retient, on invoqua ensuite une action sécrétoire par mise en jeu des nerfs glyco-sécréteurs. Ce mode d'action, que nous tenons à aborder, est actuellement étudié par de nombreux chercheurs. Il a été en France le point de départ de diverses thèses inaugurales.

En 1906, l'éminent physiologiste qu'est André Mayer a eu le grand mérite d'attirer l'attention sur le rôle que jouent les glandes surrénales dans les effets produits par la piqûre diabétique. Cette piqûre est négative, sans effet, ou bien est affaiblie sur l'animal privé de ces glandes ; or il a été bien démontré que l'adrénaline, élaborée par la partie centrale de la surrénale, a le pouvoir de déclencher un diabète passager. L'école argentine, dirigée par Bernard Houssay, en décrivant l'existence d'une décharge d'adrénaline sous l'influence de la piqûre de Claude Bernard, devait donner une base solide à la conception d'André Mayer. Les effets de la piqûre du quatrième ventricule ne traduisent-ils pas une excitation de la sécrétion adrénalinique, aboutissant à une transformation exagérée du glycogène du foie sous l'influence de l'adrénaline, d'où l'élévation du taux du glucose sanguin et secondairement passage du glucose dans l'urine ? Cette ingénieuse conception est importante ; elle doit être maintenue, mais elle doit être complétée.

D'importantes recherches ont été poursuivies dans les laboratoires de physiologie par Alfred Quinquaud, par Pierre Combemale qui, l'un et l'autre, ont consacré leur thèse à ce captivant problème. Leurs expériences sont probantes ; elles démontrent bien que, dans certains cas, la piqûre ventriculaire peut-être encore suivie d'une apparition de glycosurie, après ablation des glandes surrénales. Les nerfs glyco-sécréteurs peuvent ainsi agir directement sur le foie, sans l'intervention de l'adrénaline et de fait, on sait bien aujourd'hui que l'excitation des nerfs du pédicule hépatique,

après surrénalectomie bilatérale, favorise encore la mobilisation du glycogène.

Il importait donc de pousser encore plus loin l'étude du mode d'action de ces nerfs du foie.

De célèbres expériences, réalisées à Boston par W. B. Cannon et par ses élèves, Z. M. Bacq en particulier, ont démontré que le foie, chez un animal qui n'a plus de glandes surrénales, peut, à la suite de l'excitation des nerfs de cet organe, engendrer une substance voisine de l'adrénaline et qui a été appelée la sympathine. De fait cette substance a, comme on le dit en termes techniques, un pouvoir sympathicomimétique, agissant sur le cœur énervé et sur la membrane nictitante à la façon de l'adrénaline. Avec le regretté professeur agrégé René Gayet et avec Mlle Denise Quivy, nous avons exposé à la *Société de Biologie* des recherches qui nous ont paru entraîner la conviction : hypertension artérielle, contraction de la membrane nictitante chez un animal préparé, à la suite de la stimulation des nerfs splanchniques, et cela en dehors de toute intervention adrénalinique — montrant le bien fondé de la théorie nord-américaine. Les histologistes, eux aussi, ont donné un renseignement important sur le mode de terminaison des nerfs hépatiques ; ces nerfs n'aboutissent pas aux cellules, ils se distribuent exclusivement au tissu conjonctif et aux fibres musculaires, à celles des vaisseaux en particulier.

Notre collègue Henri Hermann, qui a travaillé sur la glycosecrétion avec F. Jourdan, qui a inspiré à Lyon deux solides thèses, et qui vient de publier un article documenté sur la piqûre diabétique (1), souligne bien dans ce cas « l'intervention de la sympathine, ce médiateur chimique aux actions identiques à celles de l'adrénaline, qui passe abondamment dans le sang à l'occasion de la stimulation des nerfs sympathiques et précisément lors de la piqûre du bulbe ».

Ainsi la piqûre diabétogène excite la glande médullo-surrénale, qui élabore et chasse plus d'adrénaline, hormone hyperglycémiante ; cette piqûre amène aussi la libération, au niveau de la terminaison des nerfs du foie, d'un médiateur chimique, la sympathine, jouant par diffusion sur la cellule hépatique et agissant sur la fonction glycogénique, pour donner naissance à du glucose libre.

(1) *Lyon médical*, t. CLXXXI, nº 23, p. 353, 1949.

A côté de sa sensibilité mécanique, mise en évidence par l'expérience de la piqûre, le centre glyco-régulateur bulbaire a aussi une sensibilité chimique. Cl. Bernard, Paul Bert, ont souligné l'action des états asphyxiques sur la fonction glycogénique du foie, et Albert Dastre a consacré à la glycémie asphyxique sa thèse de doctorat en médecine. Ce dernier ne manqua pas de poser des problèmes pathogéniques. « S'agit-il d'une excitation produite sur place ou bien émanée du système nerveux cérébro-spinal, de la moelle ou du bulbe et transmises par le grand sympathique ou par les vagues ? » Autant de questions qu'en France J. P. Morat et Dufourt, Gautier, D. Cordier, R. Hazard, H. Bénard et H. Péquignot (1)... ont étudiées avec le plus grand soin.

Mais nous voudrions surtout souligner les travaux poursuivis par l'Ecole de Lille, avec André Le Grand et ses assistants, sur la sensibilité chimique de ce centre, démontrée par la méthode expérimentale.

Par apposition *in situ* d'un cristal de bromure de potassium, de chlorure de potassium ou de chlorure de baryum, on provoque une hyperglycémie de 20 à 120 %, constante, rapide, transitoire. Cette hyperglycémie persiste chez l'animal privé au préalable de ses surrénales, de son pancréas, de ses thyroïdes et de son hypophyse. Chez un animal privé de tout mécanisme glyco-régulateur endocrinien, l'injection intra-veineuse d'une forte solution glucosée à raison de 1 gramme par kilo d'animal, provoque un brutal « clocher » hyperglycémique suivi d'un retour assez rapide au taux initial. Si, au contraire, on effectue cette même expérience chez un animal dont le centre glyco-régulateur bulbaire a été paralysé par la cocaïne, au lieu d'obtenir un « clocher » hyperglycémique, on obtient un « plateau » hyperglycémique, traduisant alors le fonctionnement défectueux de la glyco-régulation.

***

On ne peut parler du centre bulbaire glyco-régulateur sans poser le problème de l'existence d'autres centres nerveux, agissant dans le même sens.

On reconnaît dans la moelle épinière l'existence de centres glyco-sécréteurs ; mais c'est surtout au niveau du tuber cinereum,

(1) Thèse de médecine, Paris, 1940.

près du troisième ventricule, qu'on a découvert un centre nerveux dont la puissance est remarquable sur le métabolisme du glucose.

Quand, avec Gustave Roussy, Jean Camus eut démontré l'action du tuber cinereum ou de l'hypothalamus sur le mouvement de l'eau, et réalisé avec lui, dans le domaine expérimental, un diabète insipide accentué et durable, diabète caractérisé par une forte polyurie sans glycosurie, il ne manqua pas d'aborder la possibilité de déterminer un diabète sucré, par des lésions provoquées autour du troisième ventricule. L'existence de glycosurie chez des malades atteints de tumeurs hypophysaires, sur laquelle Pierre Marie, en France, avait si justement insisté, devait pousser G. Roussy et Jean Camus à entreprendre des investigations dans ce sens. Le doyen H. Roger n'avait-il pas déjà aussi, dans cette direction, organisé des recherches expérimentales en partant des extraits hypophysaires ?

Avec J. C. Gournay et André Le Grand, J. Camus nous a montré (nous avons été le témoin de ces recherches), qu'une piqûre de l'hypothalamus, du tuber, peut être suivie d'un diabète sucré. Ce diabète tubérien a des caractères particuliers avec hyperglycémie, polyurie, glycosurie ; la glycosurie est tardive, 15 jours après la lésion ; elle est prolongée, elle a pu durer 56 jours ; elle est considérable (70 gr. de glucose par litre d'urine). André Le Grand a exposé dans sa thèse les caractères de ce diabète sucré. En me remémorant les expériences de J. Camus poursuivies dans le petit laboratoire des travaux pratiques de physiologie de notre Faculté, je pense à sa remarque : « Le centre glyco-régulateur du tuber n'est-il pas la partie hypertrophiée d'une zone glyco-régulatrice étendue, la queue répondant au quatrième ventricule, la tête au troisième ventricule ? »

Mais là encore, une question importante se pose ; comment ce centre agit-il sur la glyco-régulation ? Faut-il invoquer une action nerveuse ? Faut-il incriminer une action hormonale ?

Comment ne pas penser à la puissante action de la glande hypophysaire sur la régulation des sucres ? Et on sait que l'hypophyse est placée anatomiquement au-dessous de l'hypothalamus. A ce sujet, deux points importants se précisent aujourd'hui : a) Les extraits hypophysaires déterminent une augmentation de perte de glucose chez des animaux déjà diabétiques (chiens, chats, rats) ;

b) Ces extraits, s'ils sont administrés en excés à des animaux normaux, déterminent un diabète permanent.

Les expériences de Young, de Houssay, de Loubatières, sont démonstratives à cet égard. Il est bien établi actuellement qu'un animal recevant un extrait d'antehypophyse durant plusieurs jours peut présenter un diabète sucré, durable et persistant, continuant alors même que les injections déclenchantes ont été suspendues.

Nous n'aborderons pas ici le problème de l'hormone diabètogène du lobe antérieur de l'hypophyse.

Actuellement, la question semble bien résolue.

Comme l'enseignait il y a quelques semaines à l'Hôpital Laënnec, dans le service du Dr M. Albeaux-Fernet, Miss Miriam E. Simpson, de l'Université de Californie (l'éminente collaboratrice de notre ami le professeur Evans), le lobe antérieur élabore une « hormone de croissance » (dite G. H. des auteurs américains), hormone qui a été isolée à l'état pur et sous forme cristallisée. Or, souligne Miss Simpson, « nous savons que Young est sur le point d'annoncer que le diabète peut se produire chez le chat par la G. H. et que Houssay a déterminé chez le chien un diabète permanent par la G. H. à l'état pur. »

La piqûre de J. Camus n'a-t-elle pas pour effet d'exciter l'élaboration au niveau de l'hypophyse de cette hormone de croissance si active sur le métabolisme hydrocarboné ?

N'y a-t-il pas là un nouvel exemple de ce qu'on appelle aujourd'hui une corrélation hypothalamo-hypophysaire, c'est-à-dire une association d'un centre nerveux situé au niveau de l'hypothalamus et de la glande hypophysaire sous-jacente ?

***

Toute cette moisson de faits biologiques, si importants pour la médecine, est bien la suite naturelle de la découverte initiale de Claude Bernard. Aussi avons-nous tenu ici à rendre hommage au savant qui, il y a un siècle, faisait cette magnifique découverte : « On pique un point situé à la base de la moelle allongée ; le foie se met à jeter dans le sang une telle quantité de sucre qu'il y a bientôt excès et que le sucre s'élimine par le rein. »

LÉON BINET.